

a region commonly amplified in ovarian cancer [40], and *NUMA* is found to be highly expressed in epithelial ovarian cancers [41]. However, no studies have tried to indicate the association between antihypertensive medication and these gene polymorphisms.

SNPs associated with ARBs and those with ACEIs are different (SUPPLEMENTARY TABLES 1 & 2). The present study revealed that some SNPs might affect drug efficacy of ACEIs, although no replication study has been conducted. As a representative, rs548987 in the *SLC17A3* gene was significantly associated with the changes of systolic home blood pressure by ACEIs.

The present study must be interpreted within the context of its potential limitations. First, we analyzed only 265 Japanese patients. Second, our study is likely to be underpowered: we ran sample size calculations using the SAS Power and Sample Size software, version 3.1 (SAS Institute), to detect a 10-mmHg difference in the blood pressure responses to drug treatment between two alleles in a single SNP with a significance of 1.678×10^{-7} , which is Bonferroni's correction threshold for multiple testing, 235 patients would be needed with the power set at 80% and a minor allele frequency at 40%. For a minor allele frequency of 5%, 1132 patients would be needed. On the other hand, several SNPs associated with the responses to antihypertensive drugs were replicated at the p-value level $<10^{-5}$ – 10^{-4} . Third, protocols of the HOMED-BP-GENE and GEANE studies differed. Individual drug information was summarized as the DDD index in the HOMED-BP-GENE study, whereas specific drugs, valsartan and amlodipine, were prescribed in the GEANE study. Fourth, because of the limited number of patients, we could not run categorical analyses, for instance by age group. We considered running an additional sensitivity analysis using only home blood pressure data measured during the fourth week after randomization (22–28 days). However, because the number of analyzable patients decreased from 265 to 144 (50 for CCBs and 60 for ARBs), this sensitivity analysis proved to be impracticable. Finally, we could not conduct the replication study for the ACEI responders.

Future perspective

The HOMED-BP-GENE study breaks new ground for assessing antihypertensive effects based on high-fidelity phenotyping by self-measured home blood pressure. We demonstrated a catalog of susceptible SNPs for the blood pressure response to CCBs, ACEIs and ARBs based on the GWAS. Pharmacogenomic

approaches should be based on rigid phenotype information, and our approach based on self-measured home blood pressure could be widely accepted even in the next generation of genomics. We reported that a 13.2 mmHg reduction of systolic home pressure, compared with the 14.8 mmHg difference that we observed in the reduction between the *ABCC9* G/G versus A/A polymorphism, would prevent 47% of cardiovascular end points [10]. Information from the HOMED-BP-GENE study may be useful to help realize the prediction of the best drug for individual patients based on genetic information in the personalized treatment of hypertension.

Acknowledgements

The authors are grateful to all HOMED-BP study collaborators, as listed in [10], for their valuable contribution. The authors further thank the following contributors who participated in the HOMED-BP-GENE study: K Fukuda, T Hayashi, N Hirobe, Y Imai, K Ito, S Katsuya, H Nishino, H Sawaoka, H Suzuki, K Takayama, Y Tanno and K Yoshida. The authors thank the members of the GEANE study group as listed here: National Cerebro- and Cardiovascular Research Center: A Kada, T Matayoshi, H Yasuda, D Matsumoto; Ehime University Graduate School of Medicine: T Okura, M Igase; Kyushu University Graduate School of Medicine: T Miwa; Sapporo Medical University School of Medicine: K Higashiura, Y Miyazaki; National Fukuoka-Higashi Medical Center: R Katabuchi, T Nagao; National Nagasaki Medical Center of Neurology: K Yoshida; Higashi Takarazuka Sato Hospital: S Sato; University of Miyazaki: K Kitamura; Kawasaki Medical School: N Tomita; Teine-Keijinkai Hospital: N Ura; Japan Seamen's Relief Association Moji Hospital: I Abe; University of Tokyo: T Shimomura; Ipponmatsu Hospital: T Hayashida; Sugi Hospital: T Sugi; Katsuya Clinic: S Katsuya. The authors greatly thank K Iwasa, Y Imaizumi and K Yamamoto for their technical assistances, and also E Nagata and E Hayase for their secretarial assistance. The authors also thank S Covens and A De Soete (Studies Coordinating Centre, Leuven) for their expert assistance.

Financial & competing interests disclosure

The Japanese Society of Hypertension endorsed the HOMED-BP trial. Part of the work was presented at the 2012 Cardiovascular Genetics Satellite meeting in Melbourne, Australia. Fujitsu Systems East Limited (Tokyo, Japan) and Omron Healthcare Co. (Kyoto, Japan) developed and maintained the internet-based infrastructure for the measurement of blood pressure at home and the management of patients. The HOMED-BP study was funded by grants from the Japan Cardiovascular Research Foundation, the Japan Arteriosclerosis Prevention Fund and Tohoku University. The GEANE study was funded by the Program for Promotion of Fundamental Studies in research grant from the Japanese Ministry

of Health, Labour and Welfare of Japan. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Ethical conduct of research

The authors state that they have obtained appropriate institutional review board approval or have followed the

principles outlined in the Declaration of Helsinki for all human or animal experimental investigations. In addition, for investigations involving human subjects, informed consent has been obtained from the participants involved.

Open access

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Executive summary

Background

- The aim of this study was to investigate the influence of genetic factors on blood pressure elevation and response to antihypertensive medication. In order to achieve personalized medicine based on genetic information, the genome-wide approach is desired in pharmacogenomics studies.
- Based on the multicenter HOMED-BP study, in which antihypertensive drug treatment based on home-measured blood pressure has proven to be feasible, we aim to elucidate the genetic background underlying responsiveness to antihypertensive drugs.

Methods

- We recruited 265 patients who completed the genomic study.
- Home blood pressure was measured for 5 days off-treatment before randomization and for 5 days after 2–4 weeks of randomized drug treatment. Genotyping was performed by 500K DNA microarray chips. The blood pressure responses to the three drugs were analyzed as a quantitative trait.
- For replication of SNPs, we used the multicenter GEANE study, in which patients were randomized to valsartan or amlodipine.

Results

- Six associated gene polymorphisms, four with calcium channel blocker (CCB) responses and two with angiotensin II receptor blocker (ARB) responses, were identified with significant replication.

Conclusion

- This study is the first report of a genome-wide association study about the antihypertensive drug responses of CCBs, ACE inhibitors and ARBs.
- Our findings, the first based on high-fidelity phenotyping by home blood pressure measurement, which provides higher diagnostic accuracy compared with conventional office blood pressure measurement, potentially identified susceptible SNPs for the blood pressure response to CCBs and ARBs.
- Information from the present study may be useful to realize the prediction of the best drug based on genetic information in the personalized treatment of hypertension.

References

Papers of special note have been highlighted as:

▫ of interest

▫▫ of considerable interest

- 1 Ohkubo T, Obara T, Funahashi J *et al.* Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens. Res.* 27(10), 755–763 (2004).
- 2 Ogiwara T, Kikuchi K, Matsuoka H *et al.* The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens. Res.* 32(1), 3–107 (2009).
- 3 Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Hall WD, Boerwinkle E. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J. Hypertens.* 19(1), 1–11 (2001).
- 4 Kamide K, Kawano Y, Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertens. Res.* 35(8), 796–799 (2012).
- 5 Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. *WNK1* kinase polymorphism and blood pressure response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 46(4), 758–765 (2005).
- 6 Turner ST, Bailey KR, Fridley BL *et al.* Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic. *Hypertension* 52(2), 359–365 (2008).
- 7 Turner ST, Bailey KR, Schwartz GL, Chapman AB, Chai HS, Boerwinkle E. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension* 59(6), 1204–1211 (2012).
- 8 Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 55(6), 1346–1351 (2010).
- 9 Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M *et al.* Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the JNC-7 classification: the Ohasama study. *Stroke* 35(10), 2356–2361 (2004).

- 10 Asayama K, Ohkubo T, Metoki H *et al.* Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens. Res.* 35, 1102–1110 (2012).
- 11 Fujiwara T, Matsubara M, Ohkubo T, Imai Y. Study design of HOMED-BP: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure. *Clin. Exp. Hypertens.* 25(3), 143–144 (2003).
- 12 Chonan K, Kikuya M, Araki T *et al.* Device for the self-measurement of blood pressure that can monitor blood pressure during sleep. *Blood Press. Monit.* 6(4), 203–205 (2001).
- 13 Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M *et al.* The velocity of antihypertensive effect of losartan/hydrochlorothiazide and angiotensin II receptor blocker. *J. Hypertens.* 30(7), 1478–1486 (2012).
- * Discusses the time intervals needed to attain the maximum antihypertensive effects based on home blood pressure.
- 14 Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. *OCT1* polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics* 12(1), 79–82 (2011).
- 15 Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447(7145), 661–678 (2007).
- * A joint genome-wide association study (GWAS) in the British population to inform understanding of the genetic basis of the diseases concerned and provide methodological insights relevant to the pursuit of GWAS.
- 16 Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A *et al.* Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J. Hypertens.* 19(2), 179–185 (2001).
- * Describes that, based on home blood pressure compared with conventional blood pressure, we need a smaller number of subjects to evaluate the antihypertensive drug effect.
- 17 Dreyling MH, Martinez-Climent JA, Zheng M, Mao J, Rowley JD, Bohlander SK. The t(10;11)(p13;q14) in the U937 cell line results in the fusion of the *AF10* gene and *CALM*, encoding a new member of the AP-3 clathrin assembly protein family. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93(10), 4804–4809 (1996).
- 18 Ferrari R, Moreno JH, Minhajuddin AT *et al.* Implication of common and disease specific variants in *CLU*, *CRI*, and *PICALM*. *Neurobiol. Aging* 33(8), 1846.e7–1846.e18 (2012).
- 19 Harold D, Abraham R, Hollingworth P *et al.* Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 41(10), 1088–1093 (2009).
- 20 Masliah E, Mallory M, Alford M *et al.* Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology* 56(1), 127–129 (2001).
- 21 Bushlin I, Petralia RS, Wu F *et al.* Clathrin assembly protein AP180 and *CALM* differentially control axogenesis and dendrite outgrowth in embryonic hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 28(41), 10257–10271 (2008).
- 22 Farrer LA, Cupples LA, Haines JL *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278(16), 1349–1356 (1997).
- 23 Sweet RA, Seltman H, Emanuel JE *et al.* Effect of Alzheimer's disease risk genes on trajectories of cognitive function in the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Psychiatry* 169(9), 954–962 (2012).
- 24 Forette F, Seux ML, Staessen JA *et al.* Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352(9137), 1347–1351 (1998).
- 25 Forette F, Seux ML, Staessen JA *et al.* The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch. Intern. Med.* 162(18), 2046–2052 (2002).
- 26 Chutkow WA, Simon MC, Le Beau MM, Burant CF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels. *Diabetes* 45(10), 1439–1445 (1996).
- 27 Inagaki N, Gono T, Clement JPT *et al.* Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 270(5239), 1166–1170 (1995).
- 28 Inagaki N, Gono T, Clement JP *et al.* A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron* 16(5), 1011–1017 (1996).
- 29 Bienengraeber M, Olson TM, Selivanov VA *et al.* *ABCC9* mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat. Genet.* 36(4), 382–387 (2004).
- 30 Olson TM, Alekseev AE, Moreau C *et al.* K_{ATP} channel mutation confers risk for vein of Marshall adrenergic atrial fibrillation. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 4(2), 110–116 (2007).
- 31 Healey JS, Baranchuk A, Crystal E *et al.* Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45(11), 1832–1839 (2005).
- 32 Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 100(4), 376–380 (1999).
- 33 Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG *et al.* Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 107(23), 2926–2931 (2003).
- 34 Shimomura Y, Agalliu D, Vonica A *et al.* APCDD1 is a novel Wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature* 464(7291), 1043–1047 (2010).
- 35 Bergmann MW. WNT signaling in adult cardiac hypertrophy and remodeling: lessons learned from cardiac development. *Circ. Res.* 107(10), 1198–1208 (2010).
- 36 Ter Horst P, Smits JF, Blankesteyn WM. The Wnt/Frizzled pathway as a therapeutic target for cardiac hypertrophy: where do we stand? *Acta Physiol.* 204(1), 110–117 (2012).
- 37 Varela-Nallar L, Alfaro IE, Serrano FG, Parodi J, Inestrosa NC. Wingless-type family member 5A (Wnt-5a) stimulates synaptic differentiation and function of glutamatergic synapses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107(49), 21164–21169 (2010).
- 38 Martins-De-Souza D, Guest PC, Mann DM *et al.* Proteomic analysis identifies dysfunction in cellular transport, energy, and protein metabolism in different brain regions of atypical frontotemporal lobar degeneration. *J. Proteome Res.* 11(4), 2533–2543 (2012).
- 39 Sparks CA, Bangs PL, McNeil GP, Lawrence JB, Fey EG. Assignment of the nuclear mitotic apparatus protein *NuMA* gene to human chromosome 11q13. *Genomics* 17(1), 222–224 (1993).
- 40 Brown LA, Kalloger SE, Miller MA *et al.* Amplification of 11q13 in ovarian carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 47(6), 481–489 (2008).
- 41 Bruning-Richardson A, Bond J, Alsiary R *et al.* NuMA overexpression in epithelial ovarian cancer. *PLoS ONE* 7(6), e38945 (2012).

■ Websites

- 101 UMIN Clinical Trial Registry.
www.umin.ac.jp/ctr
- 102 WHO. World Health Organization
Collaborating Centre for Drug Statistics
Methodology System of Defined Daily Doses
(23 August 2011).
www.whocc.no/atc_ddd_index

■ Affiliations

- **Kei Kamide**
Department of Geriatric Medicine &
Nephrology, Osaka University Graduate
School of Medicine, Osaka, Japan
and
Department of Health Sciences, Osaka
University Graduate School of Medicine,
Osaka, Japan
and
Research Institute, National Cerebro &
Cardiovascular Research Center, Osaka,
Japan
and
Studies Coordinating Centre, Research Unit
Hypertension & Cardiovascular
Epidemiology, Department of Cardiovascular
Sciences, University of Leuven, Leuven,
Belgium
- **Kei Asayama**
Studies Coordinating Centre, Research Unit
Hypertension & Cardiovascular
Epidemiology, Department of Cardiovascular
Sciences, University of Leuven, Leuven,
Belgium
and
Department of Planning for Drug
Development & Clinical Evaluation, Tohoku
University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences, 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai,
980–8575, Japan
- **Tomohiro Katsuya**
Department of Geriatric Medicine &
Nephrology, Osaka University Graduate
School of Medicine, Osaka, Japan
and
Department of Clinical Gene Therapy, Osaka
University Graduate School of Medicine,
Osaka, Japan
- **Takayoshi Ohkubo**
Department of Planning for Drug
Development & Clinical Evaluation, Tohoku
University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences, 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai,
980–8575, Japan
and
Department of Hygiene & Public Health,
Teikyo University School of Medicine, Tokyo,
Japan
- **Takuo Hirose**
Center for Interdisciplinary Research in
Biology (CIRB), College de France, Paris,
France
- **Ryusuke Inoue**
Department of Medical Informatics, Tohoku
University Graduate School of Medicine,
Sendai, Japan
- **Hirohito Metoki**
Department of Preventive Medicine &
Epidemiology, Tohoku Medical Megabank
Organization, Tohoku University, Sendai,
Japan
- **Masahiro Kikuya**
Department of Preventive Medicine &
Epidemiology, Tohoku Medical Megabank
Organization, Tohoku University, Sendai,
Japan
- **Taku Obara**
Department of Preventive Medicine &
Epidemiology, Tohoku Medical Megabank
Organization, Tohoku University, Sendai,
Japan
- **Hironori Hanada**
Research Institute, National Cerebro &
Cardiovascular Research Center, Osaka,
Japan
- **Lutgarde Thijs**
Studies Coordinating Centre, Research Unit
Hypertension & Cardiovascular
Epidemiology, Department of Cardiovascular
Sciences, University of Leuven, Leuven,
Belgium
- **Tatiana Kuznetsova**
Studies Coordinating Centre, Research Unit
Hypertension & Cardiovascular
Epidemiology, Department of Cardiovascular
Sciences, University of Leuven, Leuven,
Belgium
- **Yuichi Noguchi**
Studies Coordinating Centre, Research Unit
Hypertension & Cardiovascular
Epidemiology, Department of Cardiovascular
Sciences, University of Leuven, Leuven,
Belgium
and
Department of Endocrinology & Diabetes,
Saitama Medical University, Saitama, Japan
- **Ken Sugimoto**
Department of Geriatric Medicine &
Nephrology, Osaka University Graduate
School of Medicine, Osaka, Japan
- **Mitsuru Ohishi**
Department of Cardiovascular Medicine,
Kagoshima University Graduate School of
Medicine, Kagoshima, Japan
- **Shigeto Morimoto**
Department of Geriatric Medicine, Kanazawa
Medical University, Ishikawa, Japan
- **Takeshi Nakahashi**
Department of Geriatric Medicine, Kanazawa
Medical University, Ishikawa, Japan
- **Shin Takiuchi**
Department of Cardiology, Higashi-
Takarazuka Sato Hospital, Hyogo, Japan
- **Toshihiko Ishimitsu**
Department of Hypertension & Cardiorenal
Medicine, Dokkyo University School of
Medicine, Tochigi, Japan
- **Takuya Tsuchihashi**
Division of Hypertension, Clinical Research
Center, National Kyushu Medical Center,
Fukuoka, Japan
- **Masayoshi Soma**
Division of General Medicine, Department of
Medicine, Nihon University School of
Medicine, Tokyo, Japan
- **Jitsuo Higaki**
Department of Integrated Medicine &
Informatics, Ehime University Graduate
School of Medicine, Ehime, Japan
- **Hideo Matsuura**
Saiseikai Kure Hospital, Hiroshima, Japan
- **Tatsuo Shinagawa**
Shinagawa Clinic, Nagasaki, Japan
- **Toshiyuki Sasaguri**
Departments of Clinical Pharmacology,
Kyushu University Graduate School of
Medicine, Fukuoka, Japan
- **Tetsuro Miki**
Geriatric Medicine, Ehime University
Graduate School of Medicine, Ehime, Japan
- **Kazuo Takeda**
Kyotokojohokenkai Hospital, Kyoto, Japan
- **Kazuaki Shimamoto**
Department of Second Internal Medicine,
Sapporo Medical University, Sapporo, Japan
- **Michio Ueno**
National Fukuoka-Higashi Medical Center,
Fukuoka, Japan
- **Naohisa Hosomi**
Department of Clinical Neuroscience &
Therapeutics, Hiroshima University,
Hiroshima, Japan
- **Jyouji Kato**
Frontier Science Research Center, University
of Miyazaki, Miyazaki, Japan
- **Norio Komai**
Division of Nephrology, Department of
Internal Medicine, Kawasaki Medical School,
Okayama, Japan
- **Shunichi Kojima**
National Hospital Organization Shizuoka
Medical Center, Shizuoka, Japan
- **Kazuhiro Sase**
Juntendo University Clinical Pharmacology,
Tokyo, Japan
- **Toshiyuki Miyata**
Research Institute, National Cerebro &
Cardiovascular Research Center, Osaka,
Japan

- **Hitonobu Tomoike**
Sakakibara Heart Institute, Tokyo, Japan
- **Yuhei Kawano**
Division of Hypertension & Nephrology,
National Cerebro & Cardiovascular Research
Center, Osaka, Japan
- **GEANE study group**
- **Toshio Ogihara**
Department of Geriatric Medicine &
Nephrology, Osaka University Graduate
School of Medicine, Osaka, Japan
and
Morinomiya University of Medical Sciences,
Osaka, Japan
- **Hiromi Rakugi**
Department of Geriatric Medicine &
Nephrology, Osaka University Graduate
School of Medicine, Osaka, Japan
- **Jan A Staessen**
Studies Coordinating Centre, Research Unit
Hypertension & Cardiovascular
Epidemiology, Department of Cardiovascular
Sciences, University of Leuven, Leuven,
Belgium
and
Department of Epidemiology, Maastricht
University, Maastricht, The Netherlands
- **Yutaka Imai**
Author for correspondence:
Department of Planning for Drug
Development & Clinical Evaluation, Tohoku
University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences, 2-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai,
980-8575, Japan
Tel.: +81 22 717 7770
Fax: +81 22 717 7776
rinsyo@mail.pharm.tohoku.ac.jp
- **HOMED-BP study group**



岡さん(右)が経営していた「岡美粧院」は日本髪を結う女性が大勢訪れた=1960(昭和35)年頃、金沢市内

を何杯もかき込んだ。30代で独り身となり、仕事をしながら2人の娘を育てるため、睡眠時間を削って働いた。風邪をひいても病院に行かず「氣力で治した」という。「従業員を一人前にしなければ、と氣を張ってきたから、病氣になつとる暇がなかった」

住み込みの弟子を厳しく指導し、50人を超える美容師を育てた。娘婿が金沢高相撲部の顧問をしていたことから、自宅兼店舗に元横綱の輪島をはじめ相撲部員が大勢下宿した。「自分のことなどかま

ておれなかった」と岡さんは振り返る。

90歳で師範代免許を取得

仕事一筋だった岡さんにとって唯一の趣味が詩吟である。80歳で始め、90歳で師範代の免許を取得した。

老人ホームで希望者を募って詩吟教室を開いていたが、徐々に肺活量が減少し、満足に声が出なくなった。今は指南役を娘の高橋喜恵子さん(68)に任せ、岡さんは受

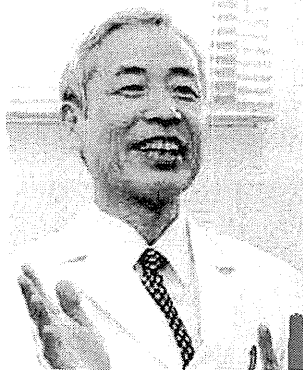
医師が助言「長寿のヒント」

講生として参加している。詩吟は鼻から息を吸って口で吐く腹式呼吸が発声の基本になる。深く息を吸い込むことで血行が良くなり、代謝を促進するといわれるが、岡さんにとっての若返り効果は呼吸法だけにとどまらない。

「まだまだ教え方がへたくそや。独吟(1人で吟じる)の練習をもつとやらさんとだめやろ」。娘の高橋さんの指導を厳しい目で見つめる。現役時代と変わらぬプロ意識が、健康を保つのに役立っているのかもしれない。

75歳以上はやせすぎに注意

金沢医科大教授(高齢医学) 森本茂人氏



機能の低下、うつ状態、認知機能の低下である。

うつ状態になれば運動機能が低下し、認知症を発症しやすくなる。それぞれ密接に関係しており、すべてに目を配ることが重要だ。

大豆と魚を一緒に食べる
要介護状態や寝たきりを招く要因は7つある。
病氣、運動機能の低下、栄養状態の悪化、閉じこもり、口腔

最も注意したいのは栄養管理である。肥満度を示すBMI指数(※)で18・5未満の人の死亡率は75歳を超えると急に高くなる。太りすぎを気にするより、むしろ、やせすぎに注意すべきだ。食欲がなくても、なるべく

肉や納豆にも酢をかけて サククス、ピアノ、ギターこなす

富山市太田中区 不室爲次郎さん（100歳）

1912（大正元）年11月26日生まれ
好物／ヨーグルト、生野菜
趣味・日課／楽器演奏

つやのある音色響かせ

いつもは柔和な不室爲次郎さんも、ひとたびサククスを手にすれば、背筋が伸び、顔つきは一変する。ほおをふくらませ、マウスピースに息を吹き込むと、しつとりとつやのある音色が響く。

元プロ奏者としての矜持は今も健在である。「コツは尻に力を込め、腹の底から息を吐くこと。口先だけで吹いても良い音は出ん」。4年前に痔の手術をしてからは長

時間の練習を控えているが、今もひ孫の結婚式などで余興として披露している。

サククスのみならず、クラリネットやギター、ハーモニカなど、何種類もの楽器をこなす。「もろ昔みたいにはできん」と謙遜するが、いつでも演奏できるよう、手入れは怠りない。通っているデイサービス施設でピアノを弾き、自室にクラシックやジャズのCDを流すなど、日々音楽を楽しんでいる。

食べる。炭水化物を減らし、タンパク質とビタミンを多めに取るよう心がけたい。

食材では、大豆と魚を同時に食べている人は認知症になりにくいというデータがある。大豆のイソフラボンは、認知症予防に効果がある魚の脂質の酸化を防ぐ。豆腐と焼き魚など、セツトにして食事に取り入れてほしい。世界の長寿地域ではヨーグルトなどの発酵食品や、お茶の摂取量が多いとされる。これらを毎日続けて口にするのも良さそうだ。

よくかんで食べることで大脳皮質が刺激され、脳の活性化にもつながり、会話能力も高まる。

妻を亡くすと夫は早死に

高齢者の家族構成をみると、3分の1が独居であり、2025（平成37）年には4割に上ると想定されている。1人暮らしは閉じこもりやうつ状態に陥りやすいとされ、そうならないための心構えも重要になる。

私は75歳以上の高齢者に携帯電話の活用を勧めている。仮に外を出歩くことが難しくても、電話を使えば買い物や医療相談、預貯金の管理など、ある程度の日常生活を営むことができる。

家族や友人とおしゃべりすることで気分も晴れる。耳が遠ければメールでも良い。外部との連絡を頻繁にしてほしい。

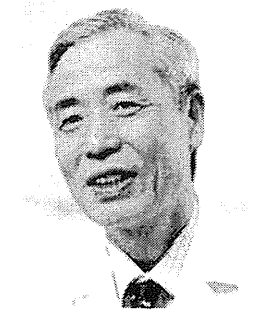
高齢者の夫婦で、どちらかが死亡した場合の余命を調べると、男性は妻を失うと、その後比較的早く亡くなる傾向が見られた。逆に、妻は夫を亡くすと余命が延びるという結果になった。

家事は妻任せという男性も多く、男1人では生活もままならないようだ。定年退職後は料理教室に通ったり、家事を手伝ったりすることで夫婦円満にもつながり、一石二鳥だろう。

※体重（キログラム）を身長（メートル）の2乗で割った数値。22前後が標準とされ、18・5未満がやせ形、25以上が肥満とされる

筋肉の「貯筋」を

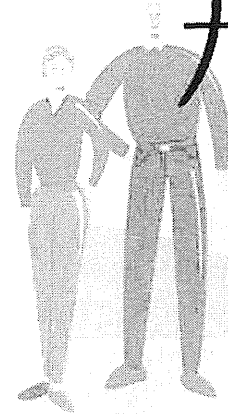
おたっしや カルテ



森本茂人氏

金沢医科大学
高齢医学講座主任教授
医学博士

高齢者の手足が徐々にやせ細っていく状態を「加齢のせい」と簡単に思っ
てはいけない。「サルコペニア」と呼ば
れる筋肉が減少する症状で、寝たきり
など要介護状態の原因となる。十分な
栄養の摂取と運動を心掛けることで
筋肉を「貯筋」して「サルコペニア」の
進行を防ぎ、豊かな老後を送りたい。



今日のテーマ

サルコペニア

サルコペニアは、ギリシャ語の「s
arx」（＝筋肉）と「penia」（＝
喪失）を語源とし、老化に伴う生理的
現象を指す。いわゆる疾患ではないの
だが、筋肉減少を加速させる因子が複
数あり、注意が必要だ。

「サルコペニアは、加齢以外の原因が
ない『原発性』と、活動、栄養、疾患
に原因が求められる『二次性』に大別
できる。特に後者では、運動不足、低
栄養、そして体内の炎症が筋肉量の減
少を促進させる」と、金沢医科大学の
森本茂人教授は指摘する。

無重力の宇宙空間で筋肉が急速に衰
える現象がよく知られているが、重力
のある地上においても、「立つ」「歩く」「持
つ」といった運動による負荷がから
なければ、どんな健康な人でも筋肉は
減少してしまう。

高齢者は、外出せずに家に居る時間
が長くなる傾向が強い。そのことが筋
肉の衰えを招いて転倒や骨折のリスク
を増し、寝たきりの原因につながって
しまう。

高齢者の場合、買い物がおっくうに

なって、日々の料理を手抜きするケ
ースがみられるが、栄養状態が悪くなる
と、体の中で筋肉中のアミノ酸を引き
出してエネルギーとして燃やす現象が
始まり、筋肉が減少する。

筋肉量は疾患によっても減少する。

細菌やウイルスと戦ったり、炎症を抑
えるタンパク質が体内で合成される際、
血液中のタンパク質成分「血清アルブ
ミン」や骨格筋がその基となって急減
するのだ。安静にしていることも筋肉
量の減少に拍車をかけ、高齢者は病氣
になると一気にやせてしまう。

これら二次性サルコペニアを防ぐに
は、筋肉を鍛える適度な運動と良質な
タンパク質を摂取することが何よりも
望ましく、「高齢者はぜひ、筋肉の『貯
筋』をしてほしい」と森本教授は呼び
かける。

例えば、高齢者は毎日30分、隔日な
ら60分の運動習慣を身につけてほしい。
食事も魚、大豆製品、乳製品の摂取を。
サケやサンマには骨だけでなく筋肉も
強くするビタミンDが豊富に含まれて
おり、お勧めだ。もちろん、体内での

運動と十分な栄養摂取で

タンパク質合成を手助けする野菜もしっかりと取り、脂肪の多い肉類は避けるようにしたい。

高齢者の場合、一見、標準体型に見えても実は「かくれ肥満」というケースも少なくない。

サルコペニアで筋肉が落ちていってもかかわらず、減った体積を補うように脂肪が体を覆い、やせて見えないのだ。この状態を「サルコペニア肥満」という。おなかの出たメタボ体型でないことが油断を誘い、糖尿病や動脈硬化を進行させるリスクがある。

サルコペニアやサルコペニア肥満を

運動習慣を身につけよう

● 脈拍 110～120 / 分で、毎日 30 分、隔日なら 60 分

- ・ 散歩 早足で 1 時間 (約 1 万歩)
- ・ ジョギング ゆっくりと約 30 分
- ・ 水泳 ゆっくりと 20～30 分
- ・ サイクリング 平坦な道をゆっくりと約 1 時間

● スロースクワット 1 日数回を週 5 回～毎日



いすからお尻を 5 センチ浮かし、これを 8 秒間 × 数回

食事を高タンパク食品と野菜中心に

- ビタミンDを多く含む魚
イワシ、カワハギ、サケ、サンマなどを 1 日に 1 品以上
- 大豆製品、乳製品
豆腐、納豆、牛乳、ヨーグルト、チーズなど
- 野菜
1 食に 1 品以上



防ぎ、健康を維持していくには、運動量、食事の改善に加え、自分の筋肉量を常に把握しておくことも大切だ。筋肉量を測るのに適しているのは、DXA(DEXA)という装置で、骨密度を測る医療機器として、多くの病院に導入されている。全身を「骨」「脂肪」「それ以外」に分けて計測できるのが特徴で「それ以外」の数値から筋肉量を算出できる。

このほか、家庭で自分の筋肉量を測ることも可能だ。近年、体脂肪計の進化した型として、体組成計が市販されている。筋肉量の変化を記録し、運動や食

サルコペニアの診断基準

①+ (②または③)

①筋肉量低下

若年成人の平均値の 2 標準偏差以下

②筋力低下

握力 男性 < 30kg 女性 < 20kg

③身体機能低下

歩行速度 0.8m / 秒 以下

事の成果を確認しておきたい。これにプラスして、日ごとの歩く速度(1秒当たり 0.8メートル以下)や握力の数値(男性 30キログラム未満、女性 20キログラム未満)も自分がサルコペニアかどうかを判断する目安になる。

2025(平成37)年には、日本の人口の30%が65歳以上の高齢者になり、さらに、その3分の1が一人暮らし世帯と予測されている。森本教授は「自分の健康をはじめ、地域や生活のさまざまなことに興味を持ち、家の中に閉じこもらない暮らしを心掛けてほしい。男性は自炊できるよう、元気なうちに料理を覚えておくことも大切」と強調する。

高齢者の救急搬送，救急入院が必要な病態

森本 茂人

要約 高齢者では救急対応が必要な急性疾患であっても，症状や経過が非定型的であることが多く，個人差も大きい．治療に際して恒常性易破綻，薬物副作用，合併症発症に注意する．病態や患者が置かれている社会的状況も考慮して個々に治療ゴールを設定する．疾患別では，【脳卒中】①一過性脳虚血発作（TIA）も含め，疑いがあれば，速やかに脳卒中急性期医療機関へ搬送する．②診断には画像検査（特に拡散強調画像）が望ましい．③一過性脳虚血発作も急性期脳血管障害に位置づけて救急治療の対象とする．④発症直後の降圧療法は高血圧性脳症やくも膜下出血以外は病型診断後でよい．⑤75歳以上での血栓溶解療法は適応を慎重に判断する．⑥急性期から合併症予防に取り組む．【急性冠症候群（ACS）】①ST上昇型急性ACSだけでなく，非ST上昇型ACSでも中等度リスク以上であれば，速やかに循環器急性期医療機関へ搬送．②高齢者では，無痛性ACS，せん妄や失神で初発するACSにも注意する．③トロポニンTを測定する．【急性腹症】①腹痛が制御できない場合は，速やかに消化器対応急性期医療機関へ搬送する．②高齢者においても，腹部大動脈瘤破裂，腸間膜動脈血栓症，絞扼性イレウス，消化管穿孔，胆嚢穿孔，ヘルニア嵌頓，結腸軸捻転など緊急手術を要する疾患に注意する．

Key words : 高齢者，救急，脳卒中，急性冠症候群，急性腹症

(日老医誌 2013 ; 50 : 155-157)

はじめに

高齢者の急性期疾患の鑑別ならびに治療にあたって，次のような症状・疾患の特徴を有する．①急性疾患以外にも数多くの疾患を有し，多病であることが多い，②症状や経過が非定型的なことが多い，③症状や治療に対する反応性の個人差が大きい，④せん妄や不穏などの精神・神経症状が出現しやすい（80歳以上での心筋梗塞では意識障害・失神，せん妄などの非定型的症状により初発する頻度が5割以上），⑤恒常性維持機構破綻が出現しやすい（電解質，免疫系，凝固系，内分泌系など），⑥薬物副作用が出現しやすい，⑦急性疾患に引き続き次々と合併症が発症しやすい，⑧急性疾患でも障害を残し慢性化しやすい，⑨患者がおかれている社会的状況によって予後が左右されやすい．

個々の急性期疾患の注意点につき以下に述べる．

脳卒中

脳卒中は発症早期からの治療が重要であり，疑わしい

場合は急性期病院へ搬送する．高齢者では症状が非典型的な場合もあり，意識障害，意欲低下，自発行動の低下，見当識障害，認知機能障害などで受診することがあることに注意する．確定診断には頭部MRI（特に拡散強調画像）やCT検査が望ましい．心房細動（一過性または持続性）を合併している患者で急激に発症した神経学的異常所見をとまなう場合，心原性脳塞栓による脳卒中を疑う．一過性脳虚血発作（TIA）発症後90日以内の（特に48時間以内）の脳卒中発症危険度は15~20%であり，脳卒中予防のためにも発作直後のTIAは救急治療の対象とする．TIA発症後早期の脳梗塞発症危険度予測にABCD²スコアがある．すなわち，A=age [60歳以上1点]，B=blood pressure [140/90 mmHg以上1点]，C=clinical feature [片麻痺2点/構音障害のみ1点]，D=duration of symptom [10分以上1点，60分以上2点]，D=diabetes mellitus [糖尿病あり1点]の5項目の合計点で評価する．ABCD²スコアが6~7点では，2日以内の脳卒中発症が8.1%とされる¹⁾．

脳卒中発症直後の高血圧管理について，高血圧性脳症やくも膜下出血が強く疑われる場合以外は病型診断が確定してから行ってよく，一般には急性期病院への搬送を優先する．特に超高齢者など降圧により血行動態力学的

表1 非ST上昇型急性冠症候群の短期リスク

	高リスク	中等度リスク	低リスク
病歴			
胸痛	安静時 48時間以内に増悪	安静時、夜間の胸痛 2週間以内のCCSIII°ないしIV°	労作性 2週間以上前から始まり 徐々に閾値が低下する
持続時間	20分以上の胸痛 現在も持続	20分以上、以内の胸痛の既往があるが現在は消失	20分以内
重硝酸薬の有効性	無効	有効	有効
随伴症状	冷汗、吐き気、呼吸困難感		
理学的所見	新たなIII音 肺野ラ音 汎収縮期雑音(僧帽弁逆流) 血圧低下、徐脈、頻脈		正常
心電図変化	ST低下 ≥ 0.5 mm 持続性心室頻拍 左脚ブロックの新規出現	T波の陰転 ≥ 3 mm Q波出現	正常
生化学的所見	トロポニンT上昇 (定性陽性、 >0.1 ng/ml)	トロポニンT上昇 (定性陽性、 <0.1 ng/ml)	トロポニンT上昇なし (定性陰性)

*CCSIII°ないしIV°：普通の速さでの平地歩行や階段を1階分昇るなどでの狭心痛または安静時の狭心痛。尚、次の既往や条件を1つでも有する患者は、ランクを1段階上げるように考慮すべきである。1. 陳旧性心筋梗塞、2. 脳血管、末梢血管障害、3. 冠動脈バイパス術および経皮的冠動脈形成術、4. アスピリンの服用、5. 糖尿病、6. 75歳以上、循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006年度合同研究班報告)急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2007年改訂版)より引用

に脳虚血を生じやすい症例があることに注意する。発症3時間以内の脳梗塞では組織プラスミノゲンアクチベーター(rt-PA)を用いた血栓溶解療法に適応があるが、75歳以上では出血の可能性が高くなることから慎重投与となっている。

脳卒中は一般に呼吸器感染、尿路感染、転倒、皮膚損傷、消化管出血など急性期合併症の頻度が高く、高齢者例で特に合併症が多い。合併症があると死亡率のみならず機能的転帰も悪くなるので、脳卒中急性期から積極的に合併症予防と治療に取り組むことが推奨される(脳卒中ガイドライン2009)。

急性冠症候群

急性冠症候群(ACS)は、冠動脈粥腫が破綻し血栓形成によって急性心筋虚血を生じる症候群で、不安定狭心症、急性心筋梗塞、心臓突然死のいずれかの転帰をとる。胸痛を伴うST上昇型ACSは比較的鑑別が容易であるが、非ST上昇型ACSや高齢者で割合が増える無痛性ACS、せん妄や失神で初発するACSの鑑別が重要になる。ST上昇型ACSではほぼ全例が心筋梗塞であり、循環器対応病院に救急搬送し可及的早期再灌流治療が原則である。非ST上昇型急性冠症候群では、一部が心筋梗塞の転帰をとるため、リスクに応じた抗虚血治療が原則である。表1に示す短期リスク評価に基づき、高リスクは入院のうえ集中管理、中等度リスクは入院管

理、低リスクは外来精査を原則的な対応とする。75歳以上では中等度リスク以上であり、原則として入院管理の対象となる。

急性心筋梗塞では、確定診断となる異常Q波の形成や、心筋障害マーカーの上昇は、発症して数時間以上経過してから検出されることが多いことに注意する。血液生化学検査では、心筋特異的なトロポニンT、トロポニンIを測定する。胸痛発症6時間以内の測定で生化学的マーカーが陰性の場合も、発症6~12時間後に再度測定する。

肺炎

成人市中肺炎診療ガイドライン(2005年10月版日本呼吸器学会)では下記の身体所見、年齢による重症度分類(A-DROPシステム)(表2)を採用している²⁾。本邦では意識障害はJapan Coma Scale(3-3-9度方式)が用いられる。ただし、高齢者ではI 1~3程度の意識レベルは認知症などで日頃から存在する場合があり、肺炎に由来する意識障害であることを検討する必要がある(*)。

急性腹症

腹壁緊張、腹部膨満、筋性防御(デファンス)、腹膜刺激症状(ブルンベルグ徴候)、腸雑音の異常(ゲル音消失、有響性金属性ゲル音)、ショック徴候、高度貧血、

表2 A-DROP システム；使用する指標重症度分類と治療の場

重症度分類		治療の場
軽症	上記5つの指標の何れも満足しないもの	外来治療
中等症	上記指標の1つまたは2つを有するもの	外来または入院
重症	上記指標の3つを有するもの	入院治療
超重症	上記指標の4つまたは5つを有するもの	緊急入院

ただし、意識障害、ショックがあれば1項目のみでも超重症とする

吐血、下血、および頻回の嘔吐に注意する。これらの症状を認めた場合、腹痛が制御できない場合、緊急手術が必要と推定される場合は、病歴や診断が不明でも、緊急転送すべきである³⁾。

腹痛は主訴として救急外来の5~10%を占め、約25%が原因の特定に至らず、うち35~41%が緊急入院となっている。なかでも、65歳以上の高齢者の腹痛は致死率が6~8倍となる。高齢者腹痛患者の1/2~2/3が入院を要し、1/3が外科的処置を要する⁴⁾。腹部大動脈瘤破裂、腸間膜動脈血栓症、絞扼性イレウス、消化管穿孔、胆嚢穿孔、ヘルニア嵌頓、結腸軸捻転などは緊急手術が必要であり、緊急転送を考慮する。

急性冠症候群も心窩部痛、嘔気、嘔吐を初発症状とすることがあり、致死性でありうることから除外する。

救急搬送基準

次のような急性の病態の場合は、疾患の如何を問わず救急搬送の対象となる。すなわち、①意識障害：JCS100(痛み刺激によっても覚醒しない)以上、②呼吸異常：10回/分未満または30回/分以上、呼吸音の左右差、異常

呼吸、③脈拍異常：120回/分以上または50回/分未満、④血圧異常：収縮期血圧90mmHg未満または収縮期血圧200mmHg以上、⑤SpO₂：90%未満、⑥ショック症状。対象となる病態では、十分な気道確保のうえ、意識レベル、バイタルサイン(呼吸、脈拍、血圧、体温)、SpO₂測定を繰り返し観察する。SpO₂測定では、測定部位の温度や爪の状況に注意する。嘔吐を伴う場合、側臥位にして誤嚥を防ぐことも重要である。

文 献

- 1) Lancet 2007; 369 (9558): 283-292.
- 2) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2007.
- 3) 平成15年度, 財団法人全国市町村振興協会助成事業, 救急搬送における重症度・緊急度判断基準作成委員会報告書(救急振興財団, 委員長: 島崎修次杏林大学教授), 平成16年3月.
- 4) Lewis LM, Banet GA, Blanda M, Hustey FM, Meldon SW, Gerson LW: Etiology and clinical course of abdominal pain in senior patients: a prospective multicenter study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005; 60: 1071-1076.

どうする?!

肺炎

入谷 敦・森本 茂人

糖尿病例は、易感染性かつ一種の免疫不全状態であり、感染症に罹患すると重篤化・治療の難治化をきたし、さらに血糖コントロールも悪化する。重症感染症合併時には、炎症性サイトカイン・拮抗ホルモンが増加することによりインスリン抵抗性が高まり、高血糖の増悪とともに感染症がさらに重篤化する。本稿では日常診療で遭遇することが多い糖尿病例における肺炎治療と血糖管理について述べる。

● 症例呈示

脳梗塞の既往があり、右不全片麻痺をきたしている84歳の女性。20年ほど前から高血圧に対して降圧薬の、また15年ほど前から糖尿病に対して経口血糖降下薬の内服治療が開始となった。血糖コントロールは不良であり、近医への外来通院治療はなされているものの、病識

Tips 1

エンピリックセラピー

感染症が強く疑われるが、原因菌・その菌の感受性が特定できていない状況において、抗菌薬による治療が必要な症例に対し、経験的に想定しうる原因菌を含めたターゲットに対する抗菌薬を用いた治療のこと。抗菌薬投与前に培養検査は必須である。

がなく内服加療は有効ではなかったとのこと。当日受診2、3日前から少し熱っぽい、寒気がするなどの訴えがあるも、食事摂取や外出などは支障なく、経過観察していた。今回突然、自室内で排便・排尿するなど異常行動がみられ、意識状態も呼びかけには反応するも、質問に対する答えも要領を得ず、普段の様子とは大きく違うために、家人が救急搬送を依頼した。

病院到着時、39℃の発熱をきたしており、呼吸困難はなかったものの左中下肺野において湿性ラ音を聴取した。直近のHbA1c(JDS値)は8.6%、入院時血糖は364 mg/dLであった。意識状態はJCS I-3点で、高血糖に加えて脱水症状も顕著であった。全身状態から食事摂取は困難であると判断し、絶食にて速攻型インスリンを補液中のグルコース10g当たり1単位の割合で混注、持続点滴を開始した。経時的な血糖測定とインスリン投与量の調節(不足分はインスリンの皮下注射を追加)を行いながら経過を観察した。同時に喀痰培養を提出し、原因菌が同定されるまではエンピリックセラピー(Tips 1)を開始した。

本症例は咳嗽・大量喀痰などの自覚所見が乏しく、緩徐に増悪していることに気づくのが遅れ、外来で肺結核を否定したうえで当科入院加療となった。喀痰排出困難であり、気管支鏡にて吸痰し喀痰培養を提出したところ、ESBL産

生大腸菌による肺炎と診断された(図1)。マクロライド系抗菌薬とセフトリアキソンの点滴加療は効果なく、レスピラトリーキノロンに変更した。以後解熱、血液検査による炎症所見の改善とともに、必要インスリン量は減少し、追加のインスリン皮下注射は不要となった。著明な炎症反応の改善は急激なインスリン需要量の低下(インスリン抵抗性の改善)を予測するべきであり、場合によっては低血糖に陥る症例もありうることを念頭に置き、治療を行う必要がある。



図1 肺炎診断日の胸部CT写真

④ 糖尿病と肺炎の合併

糖尿病例は一般的に感染症に罹患しやすいといわれている。この要因として①好中球機能低下、②血行障害、③神経障害、④栄養障害があげられるが、これらを裏打ちする証拠はほとんどなく、高血糖状態が免疫系に及ぼす詳細な機序については不明である。しかし、血糖コントロールの良否が感染症、特に肺炎の発症・経過・予後に関連する報告は散見される。

米田らの自験例での報告¹⁾によると、感染症を発症し入院加療を要した糖尿病例のうち、約1/3の症例が肺炎(34%)をきたしており、尿路感染(24%)、腸炎(10%)がこれに続いていた。また、McAlisterらは、糖尿病を基礎疾患とし市中肺炎を発症した症例では、炎症により高血糖状態をきたしやすいが、252 mg/dL以上の高血糖状態は市中肺炎の予後不良因子であると報告²⁾している。高血糖状態が呼吸器感染症の発症を増加させる点に関しては、Benfieldらは、10,063人を7年間にわたりコホート研究を行った結果、随時血糖値が18 mg/dL上昇すると肺炎の発症リスクが6%上昇すると報告³⁾している。さらに2008年にKornumらは、デンマークにおいて34,239人の肺炎入院例と34万人の住民のHbA1c値に関する調査研究を行った。この結果、糖尿病例が肺炎で入院するオッズ比は非糖尿病者に比べて1.26倍であり、こ

のうちHbA1c値7%未満の症例では1.22倍であったが、9%以上の症例では1.66倍と上昇し、また10年以上の罹病期間を有する糖尿病例では1.37倍、1型糖尿病例では4.43倍と高率であった⁴⁾。一方、2009年のNICE-SUGAR studyでは、重症疾患合併時の厳格な血糖管理の必要性に関する検討が行われ、急性期の厳格な血糖管理はむしろ予後を悪くするために否定的であった。

以上より、糖尿病と呼吸器感染症は密接な関連を有し、かつ普段からの適正な血糖管理を行うことで感染症発症予防・予後改善につながるものと考えられる。

● 対応のポイント

糖尿病例は易感染性であるために、感染症に対する迅速な初期治療の開始は、重症化を防ぎ、かつ予後改善につながると考えられる。身体所見、症候、一般検査結果から起炎菌を予想推定し、可能な限り早期にかつ的確な抗菌薬を選択し、初期治療を開始することが重要である。糖尿病例は、非糖尿病例と比較して入院治療や人工呼吸器管理を必要とする頻度も高いとされている。さらに、糖尿病例は肺炎を合併することで腎機能障害など、糖尿病性臓器障害自

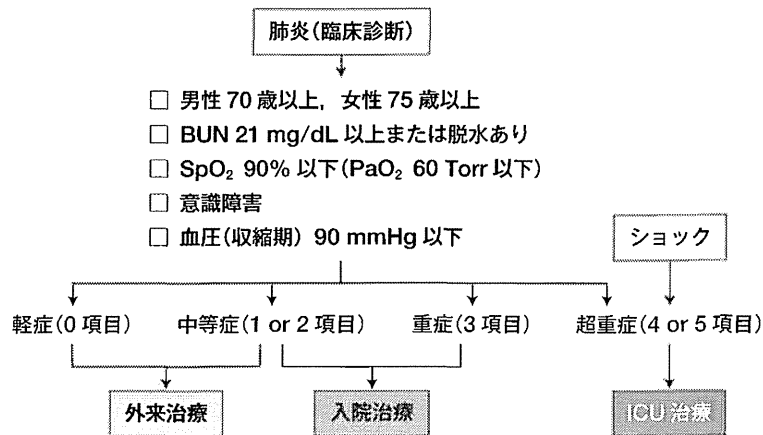


図 2 肺炎の重症度分類(文献 5 を参考に著者作成)

日本呼吸器学会では呼吸器感染症に関するガイドラインとして医療・介護関連肺炎(NHCAP)、院内肺炎、市中肺炎に分けて重症度分類が存在する。本症例は市中肺炎と判断している。

該当する項目数の合計により重症度を分類する。項目数の合計から治療の場の選択を行う。ショックをきたしている場合はそれだけで超重症となる。

体の悪化をきたすことがあり、肺炎の加療と同時に血糖調節・脱水補正などの全身管理を必要とする。

一方、重症合併症発症急性期の血糖コントロールにおける血糖値の目標は、やや高めめの 140~180 mg/dL 程度とするのが適切であるとの報告が散見される。炎症の活動性が高い時にはインスリン抵抗性が高まり、インスリン必要量が増加するが、炎症の鎮静化とともにインスリン抵抗性が改善されるために、同様の糖尿病治療を継続していると容易に低血糖をきたす。炎症の活動性についての臨床経過を観察しつつ低血糖に陥ることを未然に防ぐために、インスリン投与量の減量時期を的確に判断する必要がある。

◎ うまく対応するコツ

高血糖を呈する感染症合併症例では、感染症が重症化する可能性を考慮して、的確な診断・治療を試みて、感染症治療と並行して適切な血糖管理を行うことが重要である。また、糖尿病

例は、外来受診の時点で発熱、食欲低下、高血糖による高浸透圧利尿により脱水状態をきたしている症例も多く、脳梗塞、冠動脈疾患の既往、腎機能障害などの合併症は、来院以前の状態を勘案した意識レベルの変化、嚥下状態、治療中・既往の心血管疾患の有無について詳細な問診をとり治療計画を立てる(図 2)。さらに、糖尿病に肺炎などの急性感染症を合併した場合には、新たな脳梗塞、急性冠症候群、腎機能低下、播種性血管内凝固症候群などの合併症を併発しやすく、これらの疾患の前兆についても見逃さないよう、症候の変化をとらえるとともに、検査計画を綿密に立てる必要がある。

また、各種ワクチンの有効性は糖尿病、非糖尿病例群で同等であると報告されており、特にインフルエンザワクチン接種は糖尿病例の肺炎発症を有意に減少させることが知られている。米国糖尿病協会(ADA)の糖尿病に関する標準ケアのガイドラインでは、糖尿病罹患例であればどの年齢層においても、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンともに接種すべきであると勧告している。日本は任意接種である

が、糖尿病を基礎疾患にもつ高齢者では積極的にインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種を受けるべきであり、糖尿病例に対する感染予防の重要性についての説明が必要である。

●おわりに

糖尿病例は、健常者に比し感染症の重症化や難治化をきたしやすい。さらに、感染症に罹患することにより血糖コントロールが悪化して糖尿病状態が進行する悪循環が繰り返される。糖尿病例は早期からの適正な血糖コントロールと併せて、感染症合併を予防することが重要である。重症感染症の発症を契機に、入院時に初めて糖尿病を診断される症例も散見されるので、常に感染症、糖尿病の両病態の関連性を考慮に入れて日常診療にあたるべきである。

◆文献

- 1) 米田真康, 藤川のみ, 沖 健司, 他(2007)糖尿病

患者における感染症の特徴及びその対策. 糖尿病 50:137-143

- 2) McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S(2005) The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care 28: 810-815
- 3) Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG(2007) Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome. Diabetologia 50: 549-554
- 4) Kornum JB, Thmsen RW, Riis A, et al(2008) Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia. Diabetes Care 31: 1541-1545
- 5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会(2007)「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン. p 8, 日本呼吸器科学会, 東京

いりたに おさむ, もりもと しげと
金沢医科大学 高齢医学科
〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

ティアニー先生の診断入門 第2版

ローレンス・ティアニー・松村正巳

●A5 頁208 2011年
定価3,150円(本体3,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-01440-3]

「診断の達人」「鑑別診断の神様」と呼ばれる、米国を代表する内科医、ローレンス・ティアニー氏による「診断入門」の第2版。「診断の原則と実際の進め方」をわかりやすく示すことで絶賛された初版に、大幅な加筆を加え、さらに内容を充実させた。まさに「診断入門書」の決定版であり、これを読まずして「診断」を語ることはできない。

超高齢者における白衣高血圧治療の効果 —HYVET 試験サブ解析の結果より—

Does white coat hypertension require treatment over age 80? : Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project.

Bulpitt CJ *et al* : *Hypertension* 61 : 89-94, 2013

入谷 敦 森本茂人

金沢医科大学 高齢医学講座

はじめに

診察室血圧 (clinic blood pressure : CBP) は必ずしも自由行動下血圧 (ambulatory blood pressure : ABP) を正確に反映するものではない。両者の差は、診察室であるがゆえに生じる警戒心によって左右され、個人差、測定方法、同席者などによっても異なる。診察室での警戒反応は患者の年齢とともに増加し、慣れとともに減少する。CBP が正常値を上回り、ABP が正常である場合、白衣高血圧と定義される。従来、白衣高血圧に対しては、積極的な降圧薬治療は不必要とされてきた。これは、積極的な降圧薬治療によっても白衣高血圧例の ABP は低下せず、また心血管イベントも抑制されることはないと思われてきたからである。本研究では、80 歳以上の超高齢者高血圧に対する大規模介入降圧薬臨床試験のサブ解析として、積極的治療群とプラセボ投与群とのあいだで ABP と CBP を比較し、HYVET 試験に参加した患者における白衣高血圧の割合あるいは積極的治療の意義を検討した。

対象と方法

対象は HYVET 試験参加者 3,845 例のうち ABP データを有する 284 例である。HYVET 試験のプロトコールについては、参加者は年齢が 80 歳以上で、2 ヶ月以上のプラセボ導入期間後の収縮期 CBP の平均が 160 mmHg から 199 mmHg かつ常時 140 mmHg 以上の例を対象とした。積極的治療群には降圧目標である収縮期 CBP 150 mmHg 未満および拡張期 CBP 80 mmHg 未満を達成するため、まずインダパミド徐放剤 (利尿薬) を 1.5 mg/日の投与、必要があればペリンドプリル (ACE 阻害薬) を毎日 2 mg/日または 4 mg/日の追加投与がおこなわれ、またはプラセボ投与群には同時期にプラセボが投与

された。ABP データを有する 284 例のうち 112 例は投薬前の基礎値 ABP データを有し、186 例は治療中の ABP データを有し、このうち 50 例は両時期の ABP データを有していた。日中の ABP は午前 8 時～午後 8 時のあいだに記録された (超高齢者のなかには就寝時間が早い患者がいるため終了時間を午後 8 時と定めた)。夜間測定は午後 10 時～午前 6 時のあいだに記録された (超高齢者は睡眠時間が短い傾向があるため、午前 6 時と定めた)。CBP と日中 ABP の比較、さらに 90% の参加施設が CBP を午前中に測定しているため、CBP と午前中 ABP (午前 8 時～正午 12 時のあいだに記録) の比較をおこなった。

白衣高血圧は収縮期 CBP が 140 mmHg 以上 (全参加患者がこれに該当した) で、日中収縮期 ABP が 135 mmHg 未満および拡張期 ABP が 85 mmHg 未満と規定された。

結果

降圧薬 (またはプラセボ) 投与前では、24 時間 ABP の平均値は 133/77 mmHg であり、夜間 ABP の平均は 124/72 mmHg であった。CBP と日中 (午前 8 時～午後 8 時) ABP の差の平均は収縮期血圧で 36 mmHg (範囲 -13 ~ +73 mmHg)、拡張期血圧で 12 mmHg (範囲 -31 ~ +35 mmHg) であった。患者のほぼ全員 (97%) について、収縮期 CBP が日中 ABP よりも高く、80% の患者について拡張期 CBP が日中 ABP よりも高かった。CBP と午前中 (午前 8 時～正午 12 時) ABP を比較した場合、平均差は収縮期血圧で 32 mmHg (範囲 -33 ~ +80 mmHg)、拡張期血圧では 10 mmHg (範囲 -35 ~ +41 mmHg) であった。90% の患者において収縮期 CBP が午前中収縮期 ABP よりも高く、76% の患者において拡

表 1. ABP サブスタディ参加者と HYVET 試験参加者の特徴的な基礎値

	投薬前の基礎値 ABP	治療中の ABP	全 ABP	HYVET 参加者
年齢	82.9±2.6	83.7±3.6	83.4±3.4	83.5±3.2
女性	72 (64.9%)	124 (66.0%)	162 (65.3%)	2,327 (60.5%)
収縮期座位	172.0±8.0	175.3±9.7	174.2±9.2	173.0±8.5
拡張期座位	90.0±9.5	91.3±8.9	90.9±9.4	90.8±8.5

表 2. プラセボ群と積極的治療群の平均 13ヵ月の ABP の結果

	座位 CBP	午前 ABP	日中 ABP	24 時間 ABP
収縮期血圧 mmHg				
プラセボ	162 (19)	159 (18)	133 (17)	131 (17)
積極的治療	146 (18)	144 (18)	126 (18)	123 (18)
差	17	16	8	8
拡張期血圧 mmHg				
プラセボ	86 (11)	85 (11)	80 (11)	77 (10)
積極的治療	78 (11)	78 (11)	74 (10)	72 (10)
差	7	6	6	5

張期 CBP が午前中拡張期 ABP よりも高かった。降圧薬（またはプラセボ）投与前では、日中 ABP 基準とした場合 56 例（50%；95%信頼区間は 40~60%）の患者が、午前中 ABP を基準とした場合は 43 例（38%；95%信頼区間、29~48%）の例が白衣高血圧を示した（表 1）。表 2 は治療群別（積極的治療群とプラセボ群）の CBP および ABP の結果を示すものであり、積極治療またはプラセボ投与開始から 13ヵ月後の記録である。プラセボ群と積極的治療群との治療中 CBP の差は 17/7 mmHg であった。日中 ABP のプラセボ-積極的治療間の差は 8/6 mmHg であった。24 時間 ABP の差は平均 8/5 mmHg であった。

考 察

HYVET 本体試験（3,845 例）では、80 歳以上高血圧高齢者（CBP が 160~199 mmHg）に対する 2 年間のインダパミド+ペリンドプリルによる積極的降圧薬治療により 21%の死亡率減少、30%の脳卒中発症抑制、34%の脳卒中発症抑制が認められた。プラセボ群と積極的治療群との CBP の差は、本体試験では 15/6 mmHg であり、今回のサブ試験では 17/7 mmHg と、本体試験と比較しても遜色のないものであった。

今回のサブ試験の結果は、HYVET 試験の対象患者のうち 40~60%には白衣高血圧があったこと示唆する。従来、白衣高血圧は治療を必要としないとされていたが、もし積極的薬物治療の効果が本体試験のごとく大きいものであれば、そのおよそ半数は白衣高血圧の参加者から得られた結果となる。白衣高血圧の有病率は加齢とともに

に上昇し、今回の結果から白衣高血圧例の多数には治療がおそらく効果的であると考えられる。近年の ABP 測定データベース解析によると、平均 60 歳の孤立性収縮期高血圧例での白衣高血圧の有病率は 28.6%であり、未治療白衣高血圧例全体では正常血圧例とくらべ心血管リスクに有意差は認められない（ $p=0.29$ ）ものの、層別解析では男性および糖尿病合併白衣高血圧例ではより大きな心血管リスクを有することが報告されている。今回の解析により、超高齢者の白衣高血圧例には治療が有効であることが示唆されるが、超高齢者層における白衣高血圧の定義そのものの変更が必要である可能性があり、今後無作為抽出試験によるより詳細な解析が必要である。収縮期血圧が高齢者の心血管疾患罹病率と死亡率への重要な関与要因であることや、家庭血圧測定も白衣高血圧の診断にも役立つことを心にとどめておかねばならない。

展 望

インダパミド徐放剤+ペリンドプリル治療の有効性につき超高齢者においては CBP と ABP の意味づけに乖離を認めたことから、高齢者にとって白衣高血圧は良性ではなく、24 時間 ABP の収縮期圧が 125 mmHg 以上の 80 歳以上の患者には治療が必要である。

英国国立臨床研究所のガイドラインでは、白衣高血圧には治療は不必要との立場をとるが、根拠となった臨床研究ではいずれも平均年齢が 56~63 歳の比較的若年層の白衣高血圧例を対象としており、80 歳以上の白衣高血圧例にはあてはまらない可能性がある。この議論を追求するにはさらに無作為抽出試験が必要となる。

乾癬と高血圧

The association between psoriasis and hypertension : a systematic review and meta-analysis of observational studies.

Armstrong AW *et al* : *J Hypertens* 31 : 433-443, 2013

大黒正志 森本茂人

金沢医科大学 高齢医学

はじめに

乾癬は世界人口の2~4%にみられる慢性の炎症性皮膚疾患である (Christophers E : *Clin Exp Dermatol* 26 : 314, 2001). 近年の疫学的研究は、乾癬が高血圧の有病率と罹患率に大きく関与することを示唆している。乾癬と高血圧の疫学的関係の正確な機序は明らかでないが、高血圧は心血管危険因子の一つであることから (Chobanian AV *et al* : *Hypertension* 42 : 1206, 2003), 乾癬例をスクリーニングすることは有用である。本研究は、乾癬と高血圧の関係をよりよく理解するために、観察研究のシステマティック・レビューとメタ解析をおこなった。

対象と方法

1980年1月1日~2012年1月1日のあいだに発表された論文のうち、英語言語と、ヒトを対象とした研究に限定し、MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register のデータソースを用いて、システマティック・レビューをおこなった。すべての論文の要約を読み返し、症例対照、断面調査、コホートまたはケース・コントロール比較試験のいずれかで、乾癬または乾癬性関節炎と関連した高血圧の評価、対照群と乾癬または乾癬性関節炎例との比較をおこなっており、診断コード、請求書コード、臨床医診断、患者自己報告、血圧測定、またはカルテレビューにより高血圧の罹患率と有病率の評価を得られるとの基準を満たすすべての論文を抽出した。最初の系統的調査により80の要約を得て、そのなかから47の論文の全文すべてを調査した。このうち、24の論文が乾癬のメタ解析に適合し、5つが乾癬性関節炎のメタ解析に適合した。研究の質を評価するために、6ポイントスケールを適用した。出版バイアスは、ファンネル・プロットの日視試験とBeggの順位相関係数試験を用いて評価した。研究の異質性検定により特定された変数と変数効果メタ解析を用いて、乾癬コホートのメタ回帰を実行した。

結果

本研究では、上記試験基準を満たす合計およそ270万人の試験参加者となる24件の乾癬の観察研究を調査した。このうち、309,469例が乾癬であった。論文の多くは、乾癬例のあいだで高血圧の有病率を報告した後向き症例対照研究、または横断研究であった。乾癬例の高血圧有病率のメタ解析により、研究間の重要な異質性が明らかとなった ($I^2=98.4\%$)。症例対照と断面研究の変数効果モデルにもとづいて検定した、乾癬例における高血圧罹患のオッズ比 (OR) は、対照群と比較して1.58 [95%信頼区間 (CI) 1.42~1.76] であった。軽症乾癬例における高血圧罹患のORは1.30 (95% CI 1.15~1.47) であり、重症乾癬例の高血圧罹患のORは対照群と比較して1.49 (95% CI 1.20~1.86) であった (図1)。

高血圧の罹患率を調査した2つのコホート研究では、乾癬が高血圧罹患に対しOR 1.09 (95% CI 1.05~1.14) および1.17 (95% CI 1.06~1.30) の寄与度で関与していることが明らかとなった。サブ解析において乾癬性関節炎例では、より高い高血圧罹患率を示すことが明らかとなった (OR 2.07, 95% CI 1.41~3.04) (図2)。出版バイアスはいずれの研究でも認められなかった ($p=0.7$)。

考察

本研究では、多くの観察研究で乾癬と高血圧との有意関係を認めた。一般例と比較して、乾癬例では高血圧のより高い有病率と罹患率が認められた。有病率研究からの調査結果にもとづくメタ解析は、一般例とくらべて、乾癬例では高血圧が1.58倍高いことがわかった。また、乾癬例のサブ解析では、軽症乾癬例と比較して、重症乾癬例が高血圧に対しより大きく関与していた。乾癬と高血圧は、肥満や喫煙など共通の危険因子を有するが、ほとんどの研究はこれらの危険因子で補正した後も、独立有意関与を示した。乾癬の高血圧への有意関与に関しその基盤となる正確な機序は明らかではない。考える機

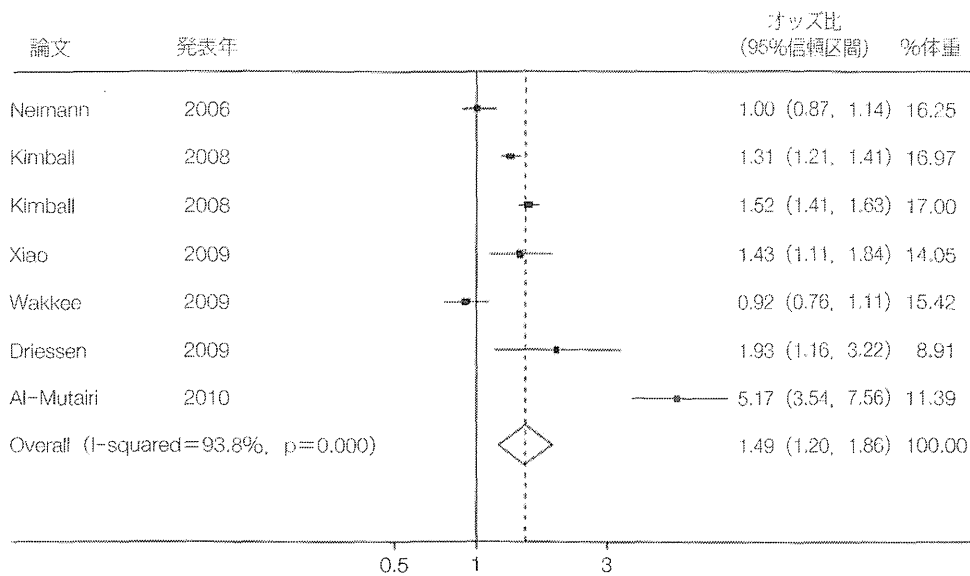


図 1. 重度乾癬患者における高血圧有病率のメタ解析

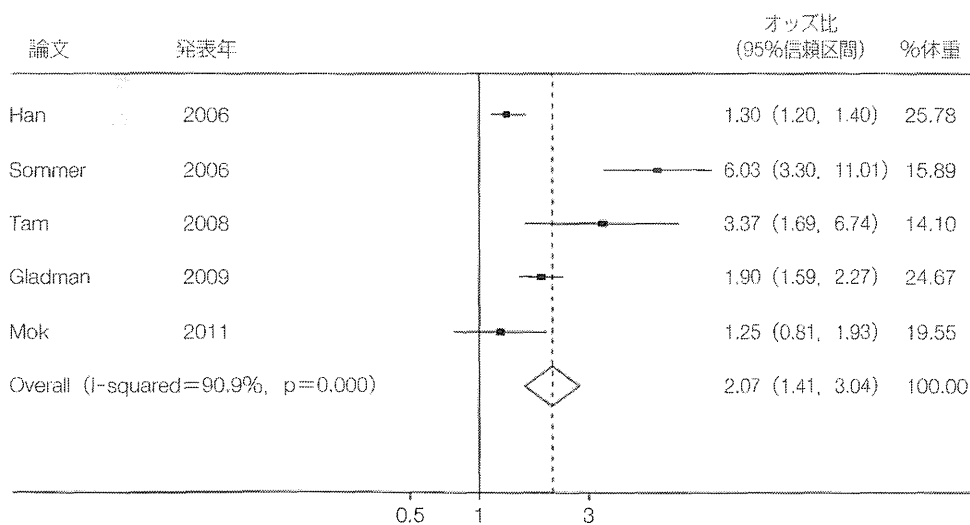


図 2. 乾癬性関節炎患者における高血圧有病率のメタ解析

序としては、第一に、乾癬例での血圧調節機構におけるレニン・アンジオテンシン (RA) 系の異常である。乾癬例では、血漿レニン活性およびアンジオテンシン変換酵素活性の高値が報告されており、これら RA 系の異常は乾癬例におけるサイトカイン調節異常に中心的な役割を果たしている可能性がある。第二に、乾癬例の血清および病変皮膚中でのエンドセリン-1 の上昇が知られており、エンドセリン-1 は強力な血管収縮物質であることから、乾癬例における高血圧の有病率上昇に関与している可能性がある。第三に、乾癬例では体内各種酸化ストレス物質が増加していることが知られており、これら酸化ストレスを介して内皮細胞の血管拡張機序が損なわれて

いる可能性がある。

おわりに

本研究では、観察研究のシステマティック・レビューとメタ解析により、乾癬が高血圧の有病率と罹患率増加に独立有意関与因子となっていることを明らかにした。乾癬の高血圧への関与の詳細機序を解明し、乾癬と高血圧重症度の関連を解明し、高血圧管理における乾癬の系統的治療法を明らかにするため、更なる研究が必要である。いずれにせよ、乾癬例および乾癬性関節炎例において、積極的に高血圧および他の心血管危険因子のスクリーニングがおこなわれなければならない。